DEFICIENCE MENTALE:
DEMARCHE DIAGNOSTIQUE
syndromes génétiques

M.O. LIVET

AIX-en-PROVENCE

DU 2011

LES RETARDS MENTAUX:
un enjeu majeur en santé publique

- *Fréquence des RM: 2% à 3%*
- *Les cliniciens doivent assurer*

  - leur dépistage précoce

  - leur évaluation

  - **la recherche étiologique**

  - « l'annonce du diagnostic »

  -et l'orientation de la prise en charge avec accompagnement des familles

L'IDENTIFICATION de l'ETIOLOGIE d'un RM est primordiale

- *Elle peut permettre de mieux répondre aux questions des parents*:
- « Pourquoi »…?
- Que deviendra-t-il ? Quelle sera son autonomie ?
- Que faire pour l'aider à progresser ?
- Y a-t-il un risque de récidive dans la fratrie, la famille ?

Enjeux médicaux de la recherche étiologique

- **Causes curables ?** très exceptionnelles… mais à rechercher, métaboliques rares

- **Cause acquise ou génétique ?**

  Eviter le risque de récurrence dans la famille pour les pathologies génétiques

Dg prenatal? demande de conseil génétique de la fratrie d'un adulte RM+++

Retard mental: importance du diagnostic étiologique pour les parents

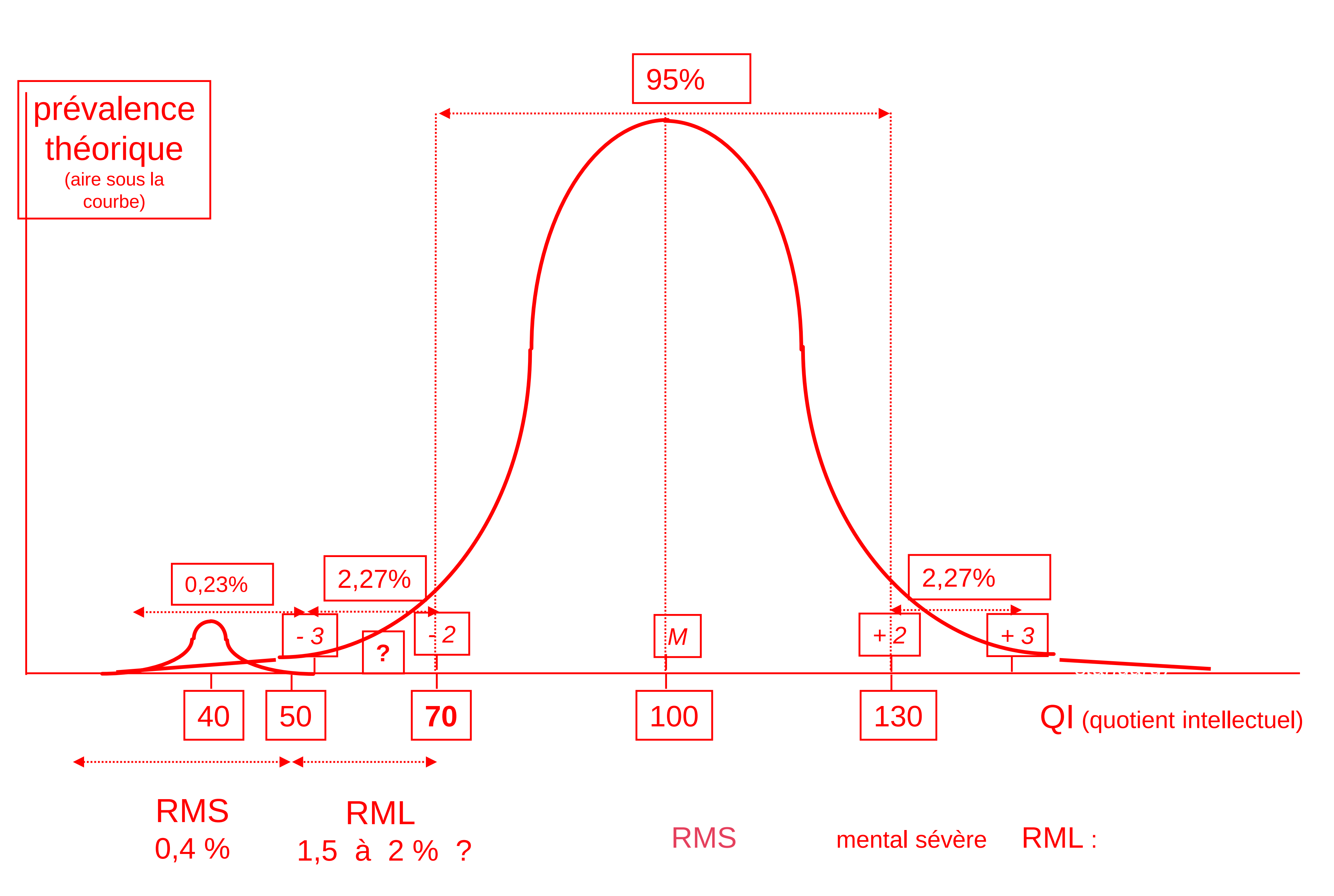
- L'inconnu est *encore plus* difficile à vivre pour les parents

- Un « *travail de réalité* » devient plus facile:
  - pronostic, avec ses limites
  - orientations prévisibles
  - conseil génétique
  - optimisation de la PEC /syndrome

RETARD MENTAL:quelques définitions

- **DSM IV**: *American Psychiatric Association*
- Fonctionnement intellectuel global inférieur à la moyenne avec une limitation du fonctionnement adaptatif, avant 18 ans
- Le fonctionnement intellectuel global est défini par le QI.
- Moyenne statistique du QI=100   DS=15
- RM: **QI < 70**   < - 2DS

Distribution du QI dans la population générale



La courbe des QI

- QI < 70 retard mental 2,2%
- QI 70 - 80 limite 6,7%
- QI 80 - 90 moyen faible 16,1%
- QI 90- 110 normal 50%
- QI 110 -120 normal fort 16,1%
- QI 120- 130 supérieur 6,7%
- QI > 130 très supérieur 2,2%

Retard Mental

DSM-IV, American Psychiatric Association, 1994

QI < 70 < -2 DS

• Limitations significatives du fonctionnement adaptatif

dans les secteurs d'aptitudes tels que

•Communication	responsabilité individuelle	loisirs
•Apprentissage scolaire	vie sociale	santé
•Autonomie	travail	sécurité

• Avant l'âge de 18 ans. *Vineland*

RETARD MENTAL : l'ampleur du problème

- **RM légers**: 70>QI> 50 prévalence 1,5%
- **RM sévères**: QI< 50 prévalence 0,4 %

- 30 % des RM ***sévères***

  et 60% des RM ***légers*** restent inexpliqués

RETARD MENTAL
démarche diagnostique

- d'abord et essentiellement **clinique:**
  anamnèse et examen clinique +++

- dans une approche globale de l'enfant et de sa famille, et dans une *relation de confiance*
- des étapes successives…
- *Arch Pédiatr 2002, 7, 709-25. V des Portes, MO Livet, L Vallée et SFNP*

PREMIERE ETAPE CLINIQUE : objectifs

- **1. Confirmer le retard mental**
- en éliminant les diagnostics différentiels,
- et en recherchant les troubles associés

PREMIERE ETAPE CLINIQUE : objectifs

- **2. Orienter la recherche étiologique** et la demande d'examens complémentaires suivant la mise en évidence
- d'une ***cause acquise*** et de sa survenue postnatale, périnatale, ou antenatale.
- ou d'une ***cause génétique*** évidente

= *Examen(s) complémentaire ciblé*

Les causes ANTENATALES

sont souvent présumées « par défaut »

en l'absence d'un évènement périnatal

ou postnatal identifié

Elles sont **présumées génétiques**, sauf cause acquise patente

Retard mental:
signes d'appel et dépistage

- < 2 ans: retard postural et d'éveil

  « retard psycho-moteur »
- à 3 ans: retard de langage, troubles du comportement en maternelle
- 5 - 6 ans: CP ?
- puis difficultés scolaires

Retard mental: démarche clinique

* ***Interrogatoire… et*** ***écoute***

- Demande ? voir les 2 parents

- Antécédents familiaux: arbre généalogique sur 3 générations, consanguinité, décès in utero… (observation des parents)
- Antécédents obstétricaux (alcool, tt AEpi…)
- puis périnataux et postnataux

Environnement

- Origine ethnique, (bilinguisme?)
- Niveau d'étude et profession
- Conditions psycho-sociales familiales

- Contexte **éducatif** et modes de garde
- Contexte **affectif et relationnel**
- ***Rôle de l'environnement pour la PEC***

ANAMNESE

- L'histoire du développement de l'enfant: les grandes étapes
  - Premières inquiétudes des parents (ou d'autres?)   et à quel âge ?
  - Progrès ou *régression* ?
  - Dissociations du développement ?
  - Sommeil, alimentation
  - Comportement

Retard mental: examen clinique

- Courbes de poids, taille, PC
- Dysmorphies *(parents)*
- Peau et phanères
- Examen neurologique (IMC,myopathies: Duchenne, Steinert +++)
- Epilepsie ?
- Examen complet: foie, rate, cœur, OGE…

- **Vue et audition**

Retard mental: examen clinique

- Langage: expression et compréhension
- Communication
- Comportement : régressif, inhibition

  hyperkinésie, attention limitée

  troubles autistiques

  comportements particuliers...

  « *phénotypes comportementaux* »

Recours à des avis spécialisés

- *Systématiques*: **examen ophtalmologique**
  bilan audition
- *Après 4 ans: tests psychométriques ?*

Brunet Lézine: 0 à 6 ans, WPPSI-R: 3 à 6 ans

WPPSI-III: 4 ans à 7 ans

WISC IV: 6 à 16 ans WAIS-R >16 ans

- Facultés adaptatives: autonomie…échelle de Vineland

- *Avis pédo-psychiatrique*: troubles autistiques, troubles psycho-dynamiques et relationnels
- ***Dg difficile chez le jeune enfant, si doute, revoir l'enfant***

AU TERME de cette PREMIERE ETAPE…

- *On a pu: affirmer la déficience mentale et éliminer les diagnostics différentiels*:
- Troubles sensoriels
- Troubles spécifiques d'apprentissage: dysphasies, troubles praxiques… caractérisés par des dissociations massives QIV/QIP
- Troubles psychiatriques: « dysharmonies »…
- Carences psychosociales/environnement

WISC IV

- ICV indice de compréhension verbale
- IRP raisonnement perceptif
- IMT mémoire de travail
- IVT vitesse de traitement

- Dg difficile pour les « multidys »

Mais des **pathologies peuvent être *associées*** à la déficience mentale…

Troubles sensoriels

Epilepsie (EEG veille et sommeil)

Troubles du comportement,et psychiatriques

Troubles autistiques…

AU TERME de cette PREMIERE ETAPE…on a pu

- **Orienter la recherche étiologie en retrouvant une cause *acquise***

  - évènement postnatal > *1mois*

  - périnatal: anoxo-ischémie à terme (=/ pathologie du fœtus) prématurité + pb

  - antenatal: foetopathie, toxique…

- Ou **une cause *génétique* évidente**
- Et confirmer par quelques examens ciblés…(caryotype, X fra, CMV …)

2° NIVEAU: signes d'orientation non spécifiques

Collaboration pluridisciplinaire +++
neuropédiatre et généticien clinicien
et neuro radiologue

- Discuter le choix des examens complémentaires en fonction du contexte clinique:
- Garçon : CPK
- *Signes neurologiques, PC anl: IRM*
- *Dysmorphies, phénotype comportemental*
- *Épilepsie…*

3° NIVEAU déficience mentale »isolée»

- Reprendre interrogatoire et ex clinique
  Cs génétique, dysmorphies mineures ?

- *Collaboration pluridisciplinaire* +++

neuropédiatre et généticien clinicien

et neuro radiologue

Quel bilan?

Revoir l'enfant

Examens complémentaires en fonction du contexte clinique ou « systématiques »

- CPK garçon, T3 T4 TSH
- EEG avec sommeil
- IRM / scanner
- caryotype, X-fragile

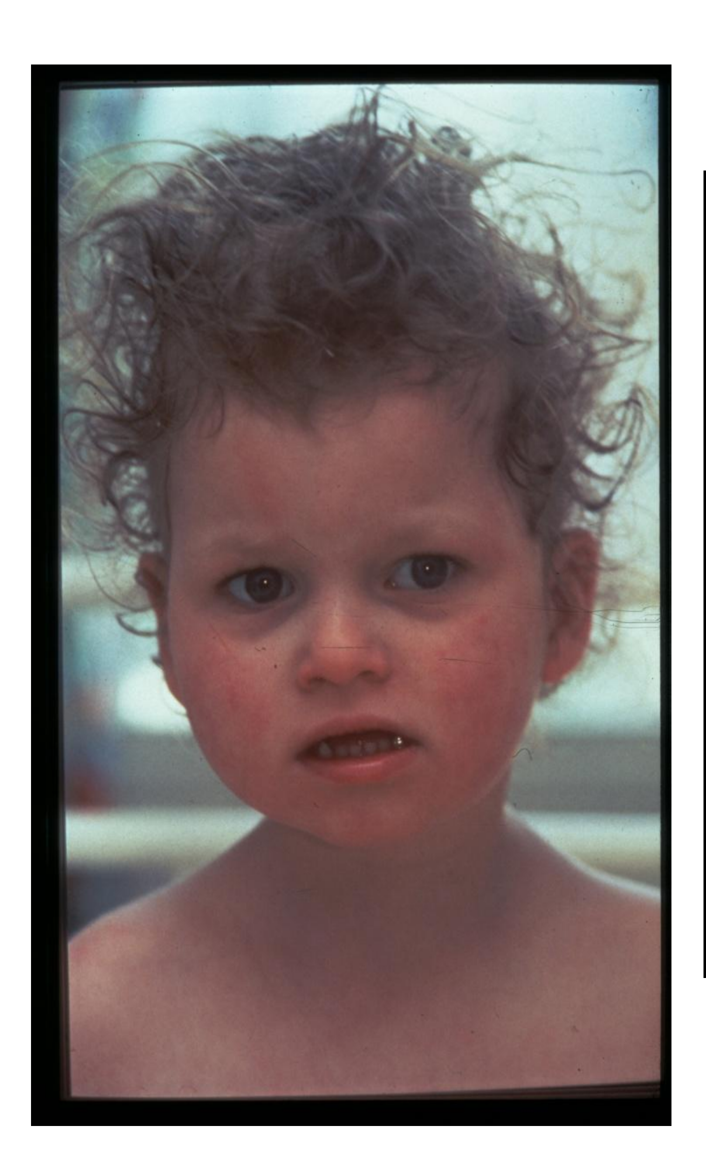
  (examens ciblés: FISH, ex moléculaires)
- *Créatine, ex métaboliques*
- IRM spectro

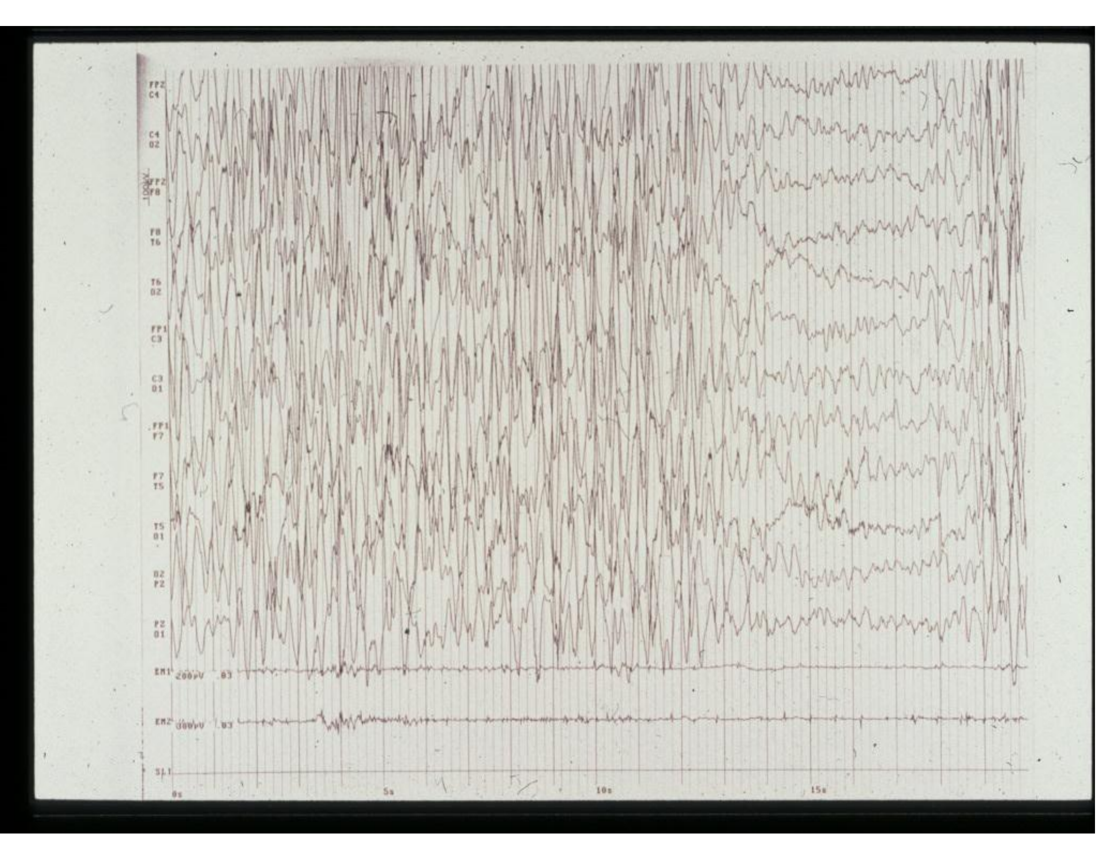
EEG de veille *et sommeil*

- Encéphalopathie épi: spasmes infantiles
- Anomalies confirmant une indication neuroradiologique:
  - Asymétrie « lésionnelle »
  - Rythmes rapides des anomalies de gyration

EEG de veille *et sommeil*

- Profil électro-clinique caractéristique de quelques syndromes génétiques:
  - Syndrome d'Angelman +++
  - Inversion-duplication du ch 15
  - Ch 20 en anneau…
  - CDK L5
  - Microdélétion 1p36…





Syndrome d’Angelman

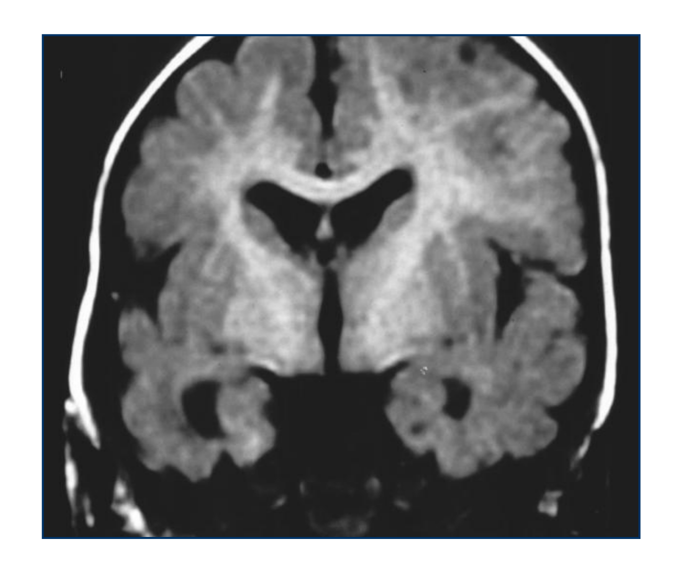
IMAGERIE CEREBRALE INDIQUEE
EN PREMIERE INTENTION SI :

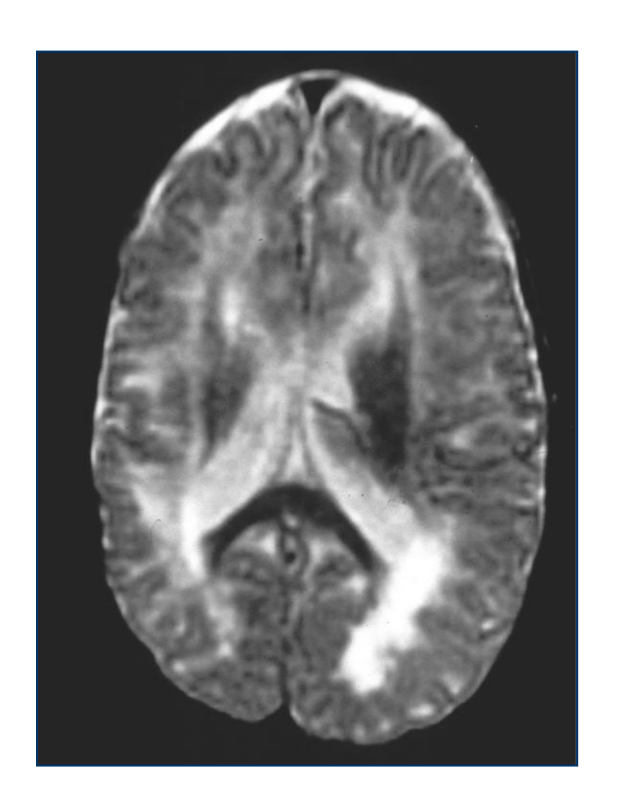
signes associés au retard mental:

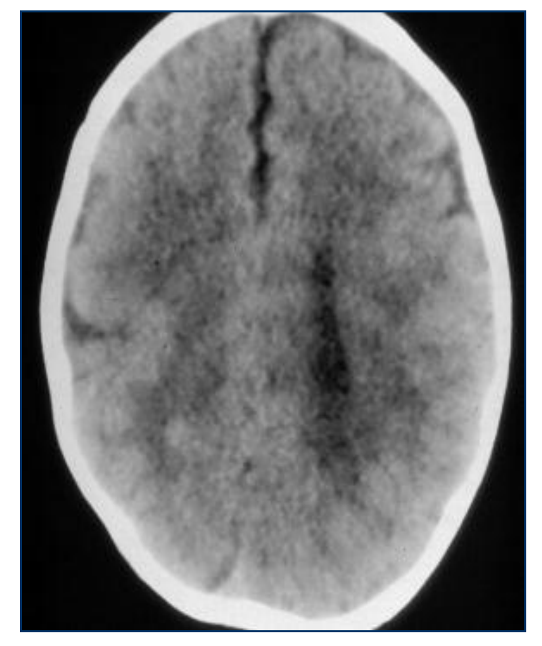
- Examen neurologique anormal (et en l'absence d'un syndrome génétique évident)
- Macrocéphalie ou microcéphalie
- Epilepsie
- Régression
- Taches cutanées: *phacomatoses*
- Pathologie vasculaire ou infectieuse: CMV

SCANNER ou IRM ?

- IRM: *difficultés d'accès, AG nécessaire souvent…mais préférable pour* +++
- Anomalies de gyration, hétérotopies
- Atrophies du cervelet
- Leucodystrophies
- Anomalies des noyaux gris
- Agénésies du corps calleux
- *Penser à l'IRM spectro …si possible*







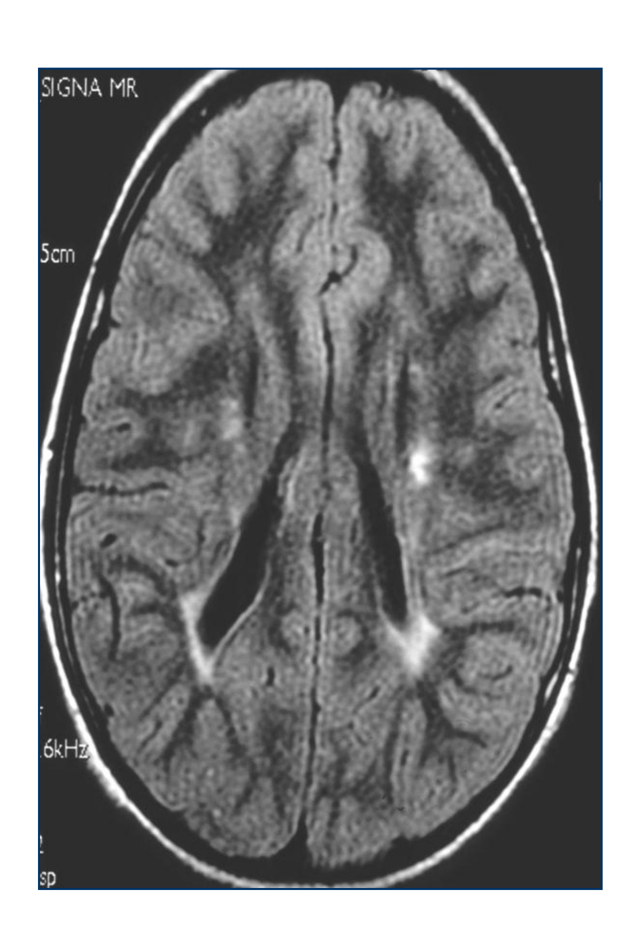
6 mois

Polymicrogyrie

Anomalie de signal de la SB

Foetopathie à CMV

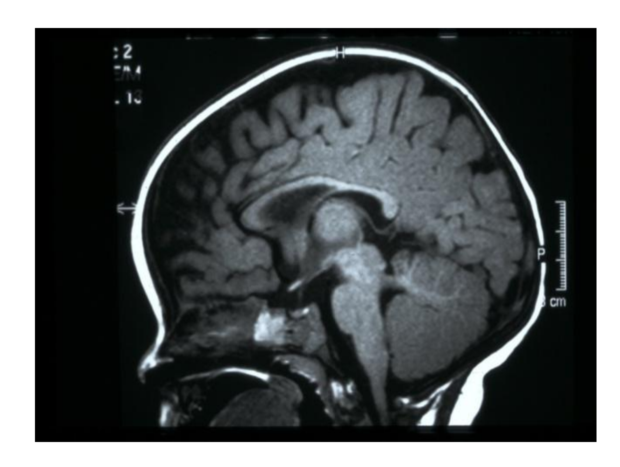
Séquelles de leucomalacie périventriculaire (LPV)



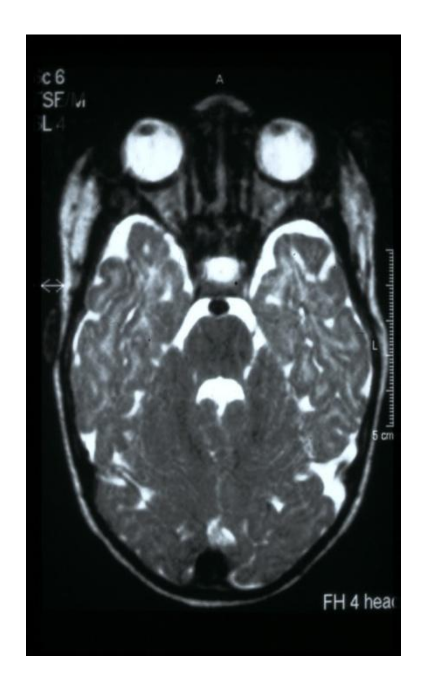


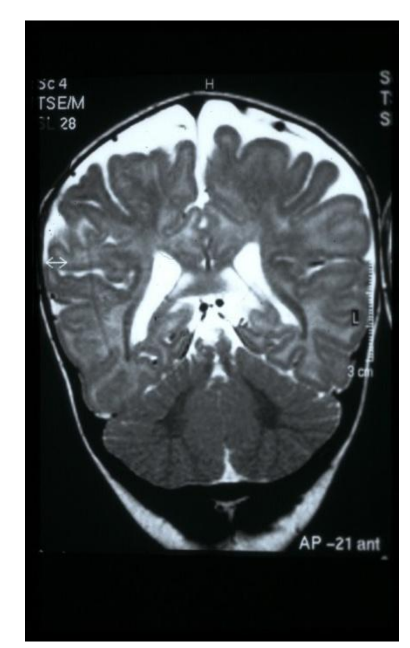
GE MEDICAL SYSTEMS
GENESIS_SIGNA MR
S 79
IRM COCHIN
F 22M
Sep 11 200
01:55:57 PM
DFOV 14.9cm
SPGR/90
TR:290
TE:3.5/Fr
EC:1/1 15.6kHz
HEAD
5.0thk
W:1103 WL
169

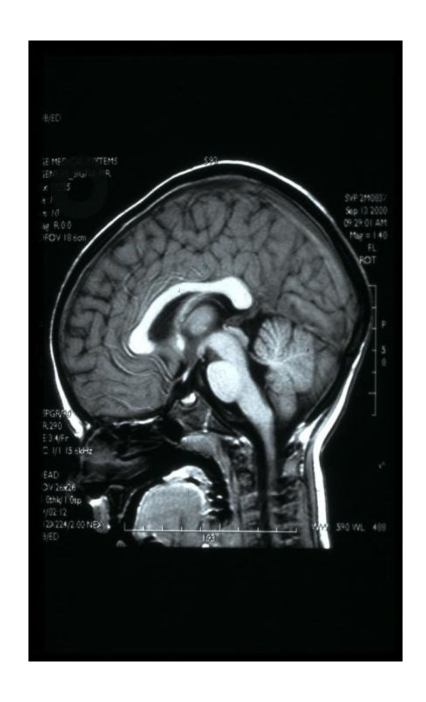
Agénésie partielle du vermis

















IRM

- **Pour une déficience mentale isolée**: l'IRM reste très peu rentable…

- À discuter selon la demande des parents, et la nécessité d'une AG
- Sera faite en 2°intention + spectro

Causes génétiques des déficiences mentales

- Anomalies chromosomiques de nombre
  - Trisomie 21 (tri 13, 18), tri 8 en mosaïque …
- Anomalies chromosomiques de structure
  - « Classiques » dél 5p:cri du chat, dél 4p, tétra 12p
  - Microdélétions, duplications
  - Remaniements télomériques
- Syndromes géniques
  - Dominants (ou mutations), récessifs, liés à l'X (X-fra)
- Gènes mitochondriaux

Développement des techniques génétiques

- Caryotype
- Caryotype en haute résolution: microcytogénétique
- Examens « ciblés »: demande spécifique

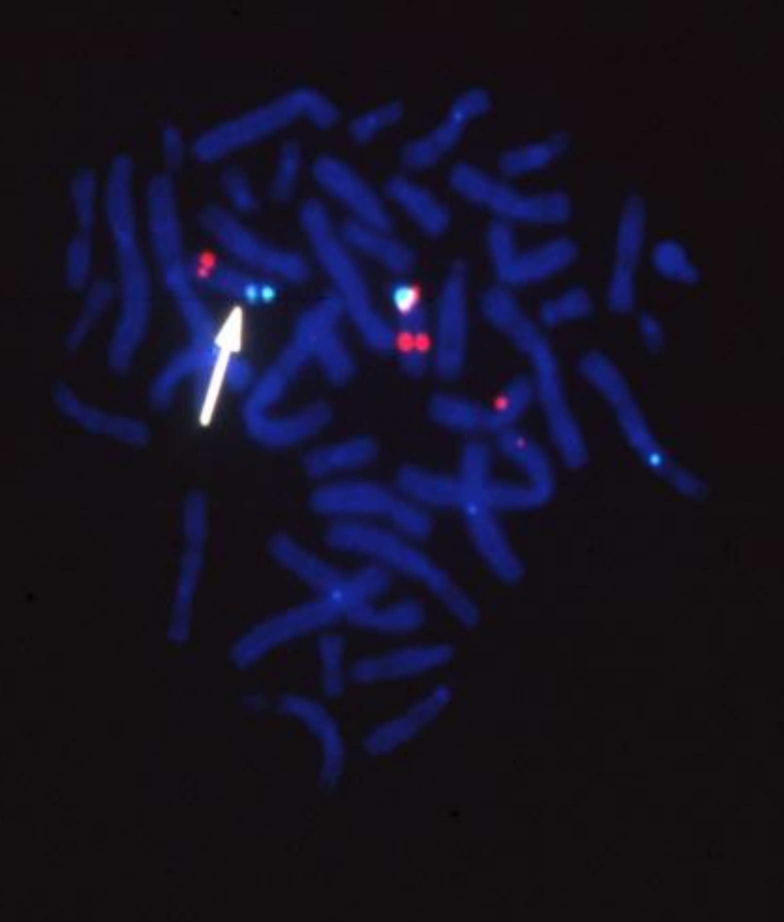
  FISH hybridation par sonde fluorescente

  Biologie moléculaire: mutations de gènes

- « Puces » à ADN: CGH array

  = hybridation génomique comparative de tout le génome (non ciblée)

FISH : Hybridation In Situ par sondes Fluorescentes



Causes génétiques des déficiences mentales

- *Pour certains syndromes, possibilité d'un test diagnostique spécifique, mais à la condition d'une orientation clinique:*

  examens « ciblés »

- FISH
- *Recherche de mutations géniques en biologie moléculaire*

Approche syndromique des RM

- ***Retards mentaux « syndromiques »***: avec signes cliniques spécifiques associés → **examens ciblés**

- ***Retards mentaux non syndromiques***: RM isolés, recherche difficile.

mt pédiatrie, n° 4, 2008

Approche étiologique syndromique

- **L'orientation clinique repère**:

  - des dysmorphies caractéristiques(évolutives)

  - un profil de développement,

  - des comportements particuliers et distinctifs

- **Tests diagnostiques spécifiques ciblés**

  - FISH: micro délétions

  - Biologie moléculaire: X-fra, Rett, Steinert…

Phénotype comportemental

- Traits de comportement particuliers et distinctifs,

  indépendants de la déficience mentale,
- “profil” de développement cognitif
- dissociations de développement
  - un “ensemble caractéristique” d’un syndrome génétique

Phénotype comportemental

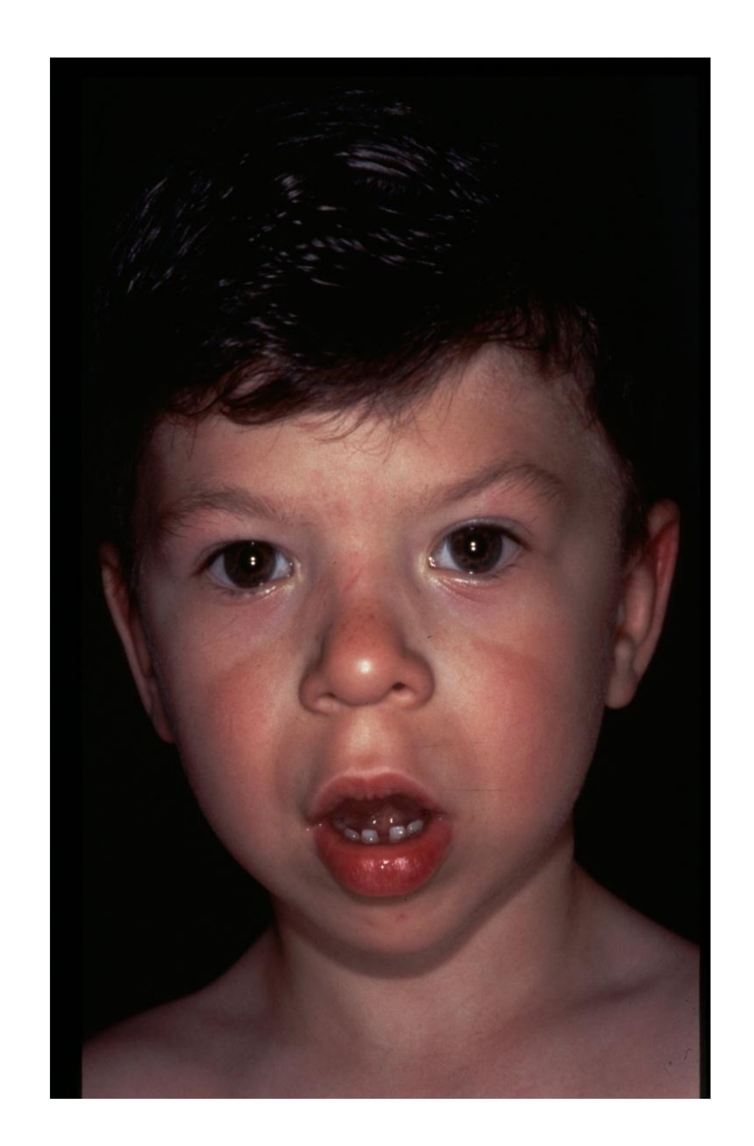
- Concept des années 1990
- Intérêt diagnostique majeur chez le petit enfant, encore peu dysmorphique
- Doit favoriser le soutien des parents et la prise en charge des enfants, sans les “enfermer” dans un pronostic...
- Différences d’évolutions possibles pour un même syndrome



Syndrome d'Angelman

- Comportement constant très évocateur:
- **Rire** facile, à la moindre stimulation
- Hyperexcitabilité
- Absence de langage (apraxie buccale)

- Troubles du sommeil fréquents
- Déficience sévère, épilepsie



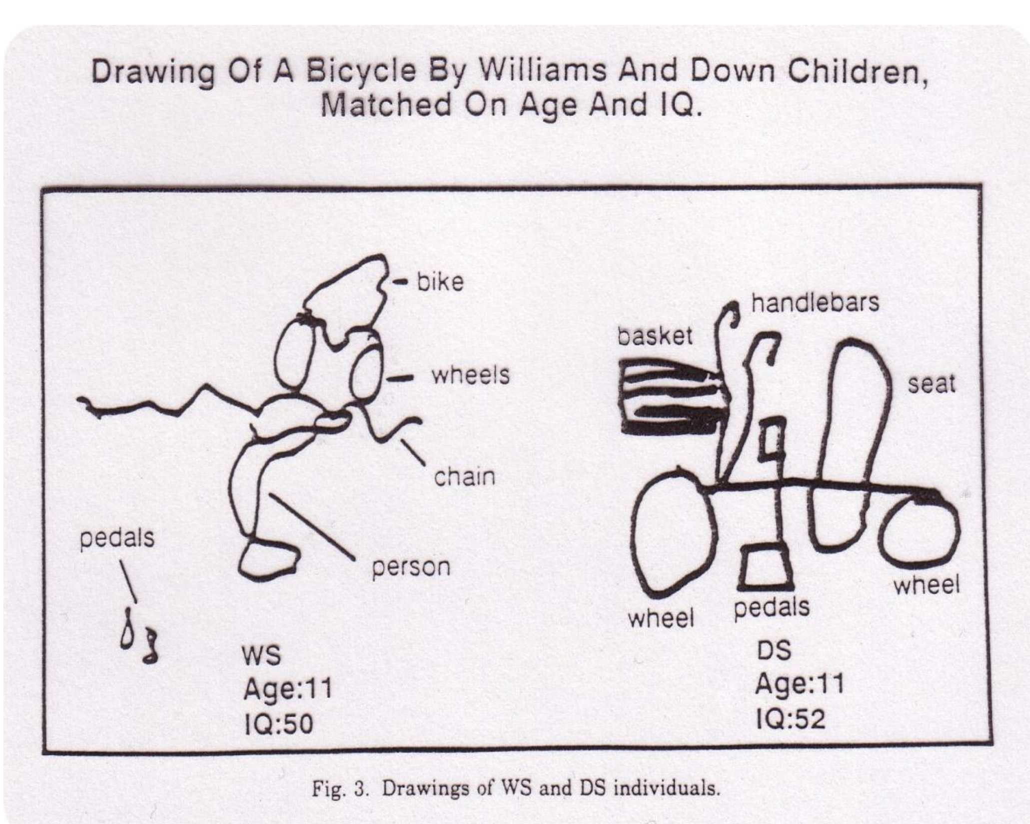
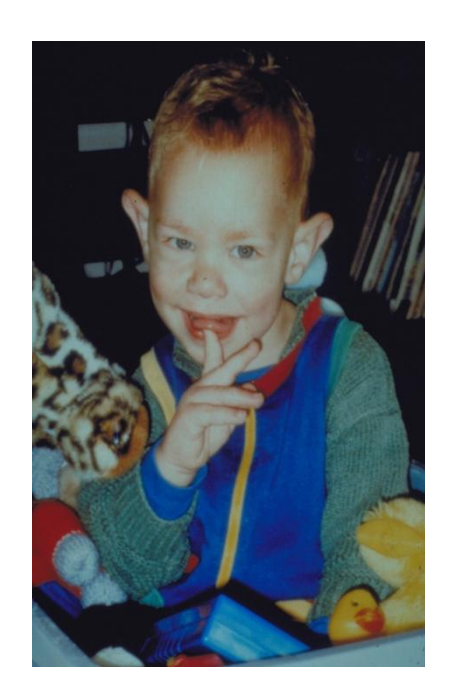


Fig. 3. Drawings of WS and DS individuals.

Syndrome de Williams – Beuren : délétion en 7 q11





?

- Retard de langage
- Agitation, hyperexcitable
- Ne participe pas aux activités en crèche, en maternelle
- Agressif …

« NOUVEAUX » SYNDROMES MICRODELETIONNELS

- Les recherches sur des RM « non spécifiques »

  (études des télomères, CGH array)

- mettent en evidence de nouvelles microdélétions: 22qter, 1p36, ……

  dysmorphies mineures, troubles du langage, traits autistiques, RM sévère

LES RETARDS MENTAUX LIES à L'X

- RMLX non syndromiques MRX
- RMLX « syndromiques » MRXS
- Oligophrénine 1 (OPHN-1) strabisme, épilepsie, dysplasie vermis, dysmorphie ARX: XLAG, S de West, S de Partington: dystonie des mains, RM isolé

En fait un continuum MRX →MRXS

ANAE n° 106, 2010. V des Portes

RECHERCHE D'UNE ETIOLOGIE GENETIQUE

Dysmorphies mineures évoquant «une anomalie chromosomique»

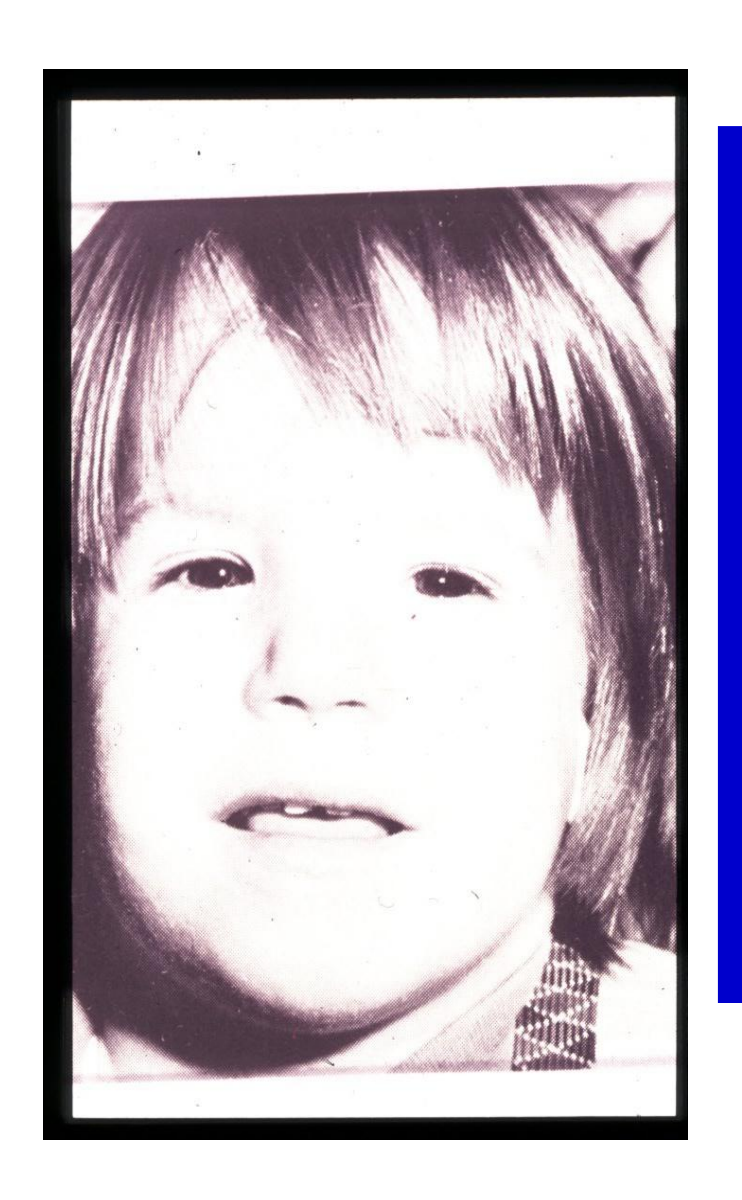
- Consultation de génétique
- Caryotype standard enfant puis parents
- Caryotype haute résolution
- Caryotype sur fibroblastes en culture
- Banques de données
- *Revoir l'enfant… CGH array?*

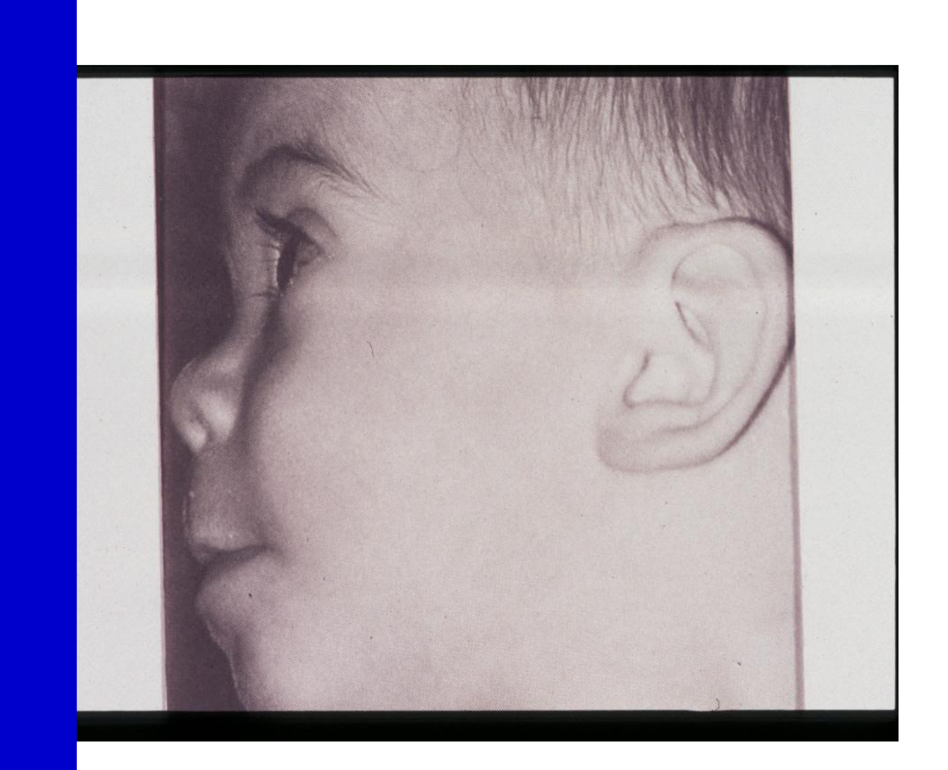
Mais…autres causes de dysmorphies

- Toxiques maternels
  - Syndrome d'alcoolisme fœtal +++
  - Traitements antiépileptiques de la mère (dépakine surtout)

- Maladies métaboliques

A l’ère du « tout génétique »…





Syndrome d’alcoolisme foetal

MALADIES METABOLIQUES

***En fonction du contexte et des signes associés*:**

- régression, épisodes aigus,
- signes cutanés, osseux, ophtalmologiques viscéraux, IRM évocateurs
- dysmorphies
- malformations cérébrales possibles
- *Et si RM familial inexpliqué, consanguinité*



Maladie de San Filippo

Retard fixé ou maladie progressive ?
Dysmorphies

Les syndromes de déficit en créatine

- Défauts de synthèse, AR, **tt possible**
- Déficit en transporteur, lié à l'X, pas de tt

- Clinique non spécifique…hypotonie, *retards de langage*, épilepsie, dystonie, RM, autisme. À rechercher+++
- Créatine, guanidino acétate urinaire GAA
- IRM spectro

Short and Long echo spectroscopy

Normal 7-year-old male subject

Creatin deficient 6-year-old patient



From, Kim M.Cecil et al.*, Ann Neurol 2001 Mar, 49(3):401-4.

“Irreversible brain creatine deficiency with elevated serum and urine creatine: A creatine transporter defect?”

* Imaging Research Center, Children's Hospital Medical Center, 3333 Burnet Avenue, Cincinnati, OH 45229

Déficit de transporteur intra cérébral du glucose GLUT 1

- Maladie de De Vivo
- Symptômes lors du jeûne,
- Crises épileptiques, retard de dévelopt
- Ataxie, mouvements choréoathétosiques
- Troubles du langage et apprentissages, ou retard mental léger à sévère
- PL à jeun: glycorachie/glycémie<0,50
- Régime cétogène urgent

Maladies métaboliques:
penser aux causes curables …

Hypothyroidie
Déficits en créatine (apport exogène)
Phénylcétonurie : enfant né hors de France (régime)
PDH pyruvate deshydrogenase (régime cétogène, thiamine)
Chaîne respiratoire (rares formes sensibles à la thiamine)
Maladie de De Vivo GLUT 1   régime cétogène

Bilan métabolique

- NFS, iono, ammoniémie, uricémie, transa CPK, cholestérol, T3 T4 TSH
- Chromato ac aminés sg et urines
- Chromato ac orga urines, SAICAR
- Créatine, guanidino acétate (GAA) urines
- CDG; metab énergétique
- MPS; enzymes lysosomiales
- PL

DEVANT UN RETARD MENTAL « ISOLE »

Faible rentabilité des ex. complémentaires:

- caryotype, X-fragile
- Créatine et GAA urinaire
- CPK garçon, T3 T4 TSH

- IRM + spectro en 2° intention
- Indication facile de FISH 22q11

- Suivi clinique annuel, réévaluation génétique
- **CGH array** (interprétation parfois difficile, polymorphismes)

Retard mental: démarche clinique

- « Annonce diagnostique »

  et du pronostic…

- Propositions de prise en charge et soutien, évoquées aussitôt, associations,

  Réseau Intelli'Cure www.intelli-cure.fr
- Conseil génétique

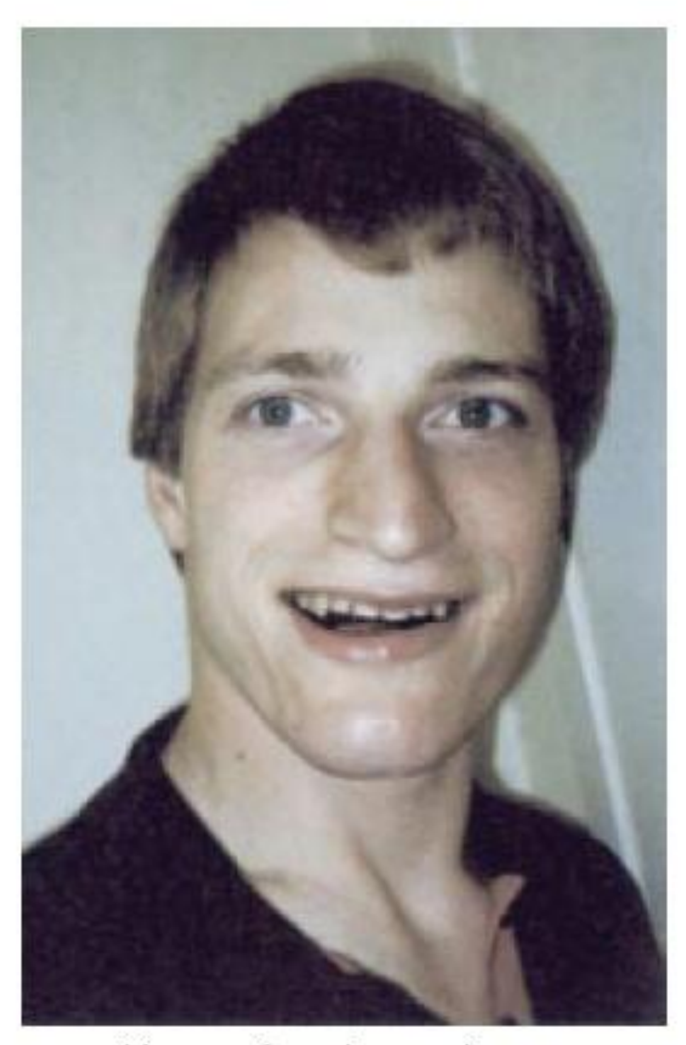


Figure 3 Facial features of Angelman syndrome in a young adult.

Syndrome d'Angelman
consensus des critères cliniques
Am. J. of Med Genet 1995, 56, 237-8

- Constants (100 %)

  - déficience mentale sévère

  langage absent ou très réduit (apraxie)

  compréhension et communication gestuelle meilleures

  - ataxie

  - motricité 'saccadée', ' tremblements'

  - **comportement caractéristique** ++++

  Rire facile, hyperexcitabilité

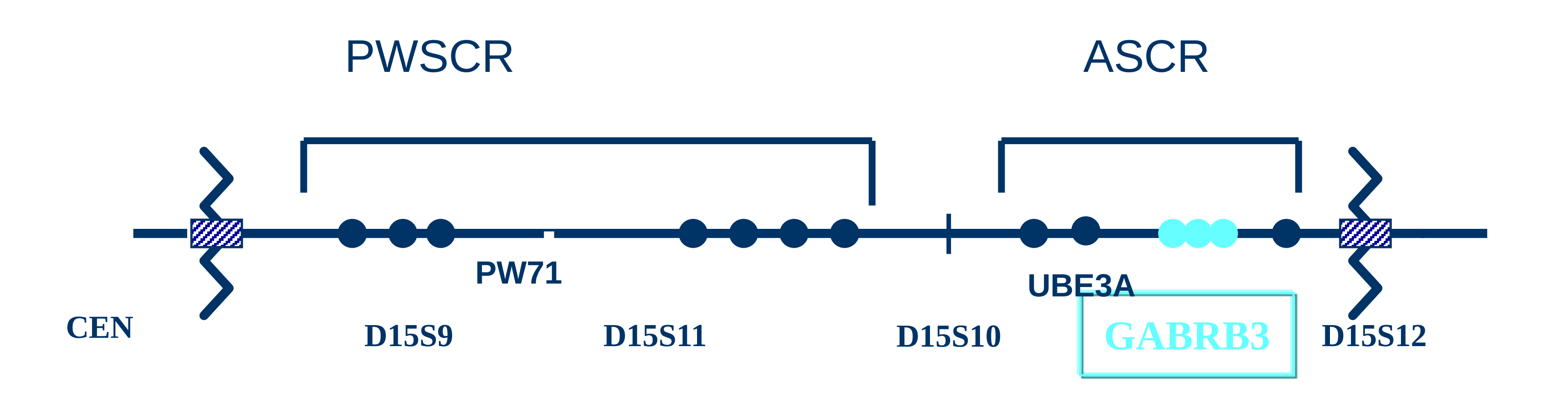
Syndrome d'Angelman
consensus des critères cliniques
Am. J. of Med Genet 1995, 56, 237-8

- <u>Fréquents (plus de 80 %)</u>
  - microcéphalie <u>postnatale</u> modérée
  - épilepsie (début avant 3 ans)
  - EEG anormal avec aspects caractéristiques
- <u>Associés (20 %-80 %)</u>
  - dysmorphie faciale évolutive
  - hypopigmentation
  - troubles du sommeil

SYNDROME D'ANGELMAN

- **1987** **microdélétion 15q11- q12**
  - sur le ch 15 maternel : Angelman
  - sur le ch 15 paternel : Prader Willi
- 1° modèle d'**empreinte parentale** différentielle « imprinting »
- certains gènes de la région sont exprimés seulement par le ch 15 maternel, d'autres par le ch 15 paternel. La méthylation est témoin de l'empreinte, les gènes méthylés sont inactifs.

Région 15q11-q12: PWS / AS



SYNDROME D'ANGELMAN

Origine génétique: mécanismes divers

Toujours **absence de contribution des gènes de la région15q11-q12 d'origine maternelle**

- **Délétion** 15q11-q12, ch 15 maternel 70%
- Isodisomie paternelle ch 15 5%
- *Mutations du centre de l'empreinte* 5%
  (anomalie isolée de la méthylation)
- *Mutations du gène UBE-3A* 15%?
- *Pas d'anomalie décelable*

SYNDROME D’ANGELMAN

sévérité du syndrome et de l’épilepsie:
variable

fonction des types génétiques

gravité: délétions > mutations UBE3A >
isodisomies et mutations de l’empreinte

Syndrome de Williams

- *Délétion ch7* *(comprend le gène de l'élastine)*
- Déficience mentale
- Dysmorphie: « visage d'elfe »
- Atteinte cardio-vasculaire évolutive
  - sténose aortique
- Hypercalcémie néonatale et adulte
- Voix rauque



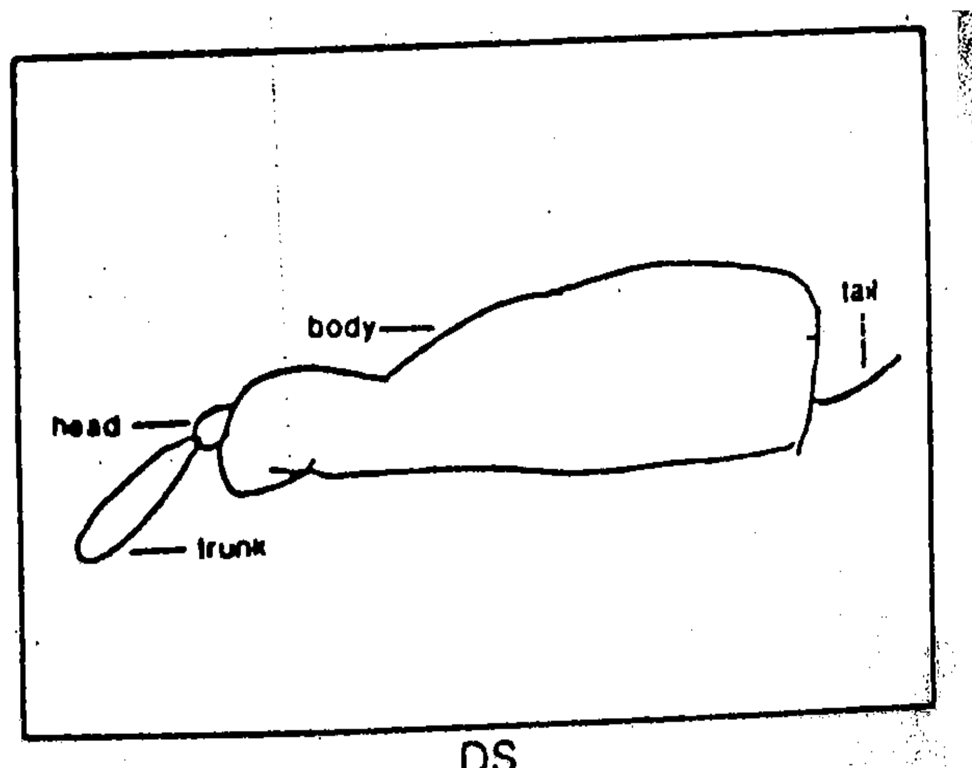




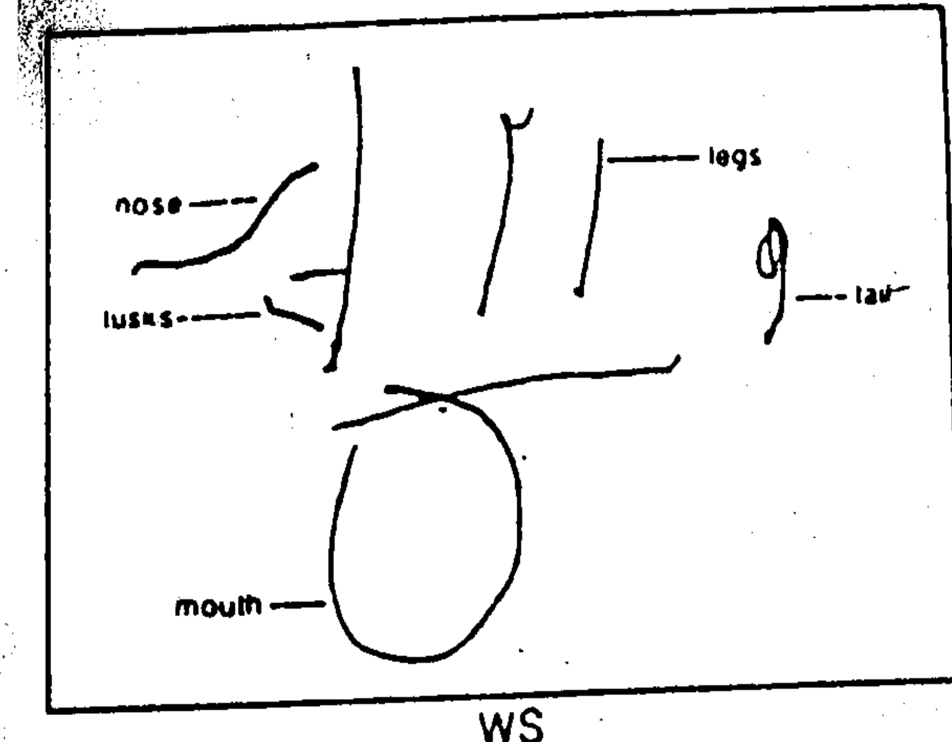



Syndrome de Williams
phénotype comportemental et modèle de dissociations neuropsychologiques

- **Déficience mentale** (QI moyen 50)
- **Comportement hypersociable et familier,** hyperactivité
- *Langage préservé,* facile et fluent, vocabulaire riche et élaboré
- **Difficultés visuo-spatiales globales**, avec bonne analyse des détails



DS
Age: 18 yrs
IQ: 47



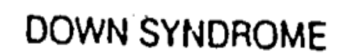
WS
Age: 18 yrs
IQ: 43

NORMAL CONTROL

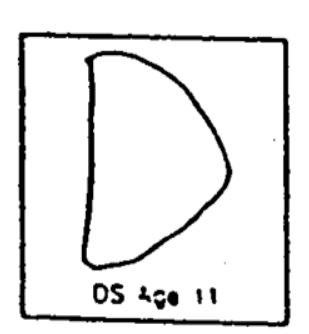


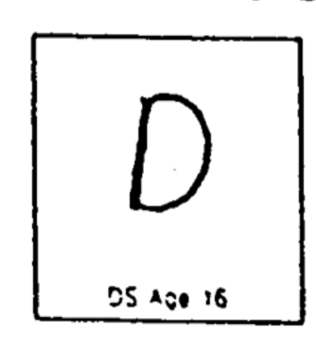


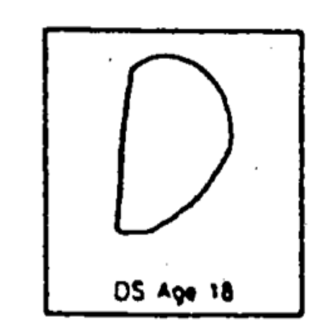




DOWN SYNDROME

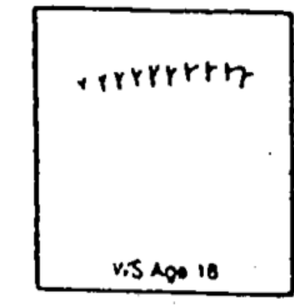






WILLIAMS SYNDROME







Syndrome de Williams

- Syndrome de gènes contigus:

Microdélétion sur un des allèles du chromosome 7

- gène de l'élastine (FISH)
- gène LIM-kinase 1

  impliqué dans les troubles visuo-spatiaux?
- gène syntaxin 1A …

Le syndrome du retard mental avec X fragile: **FRAXA**

La cause la plus fréquente de retard mental héréditaire spécifique

- 1/5000 chez les hommes: RM modéré à sévère, (rarement léger)

- 1/8000 chez les femmes: RM léger à modéré

Un diagnostic encore méconnu ou tardif.

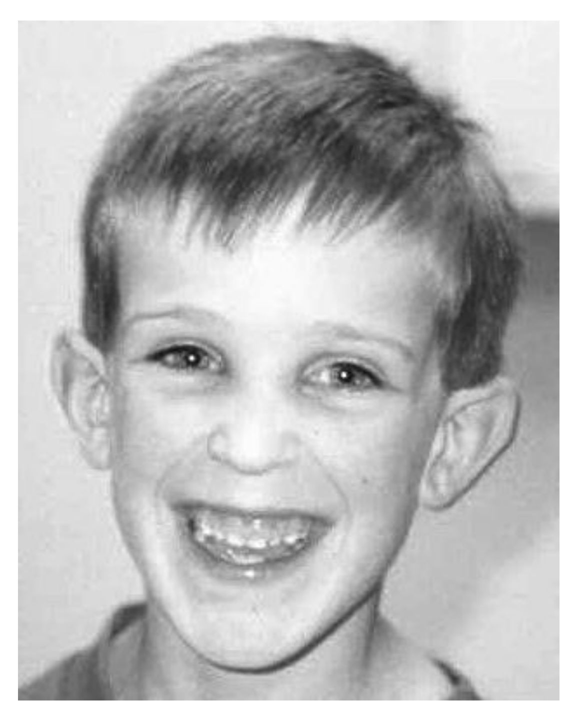
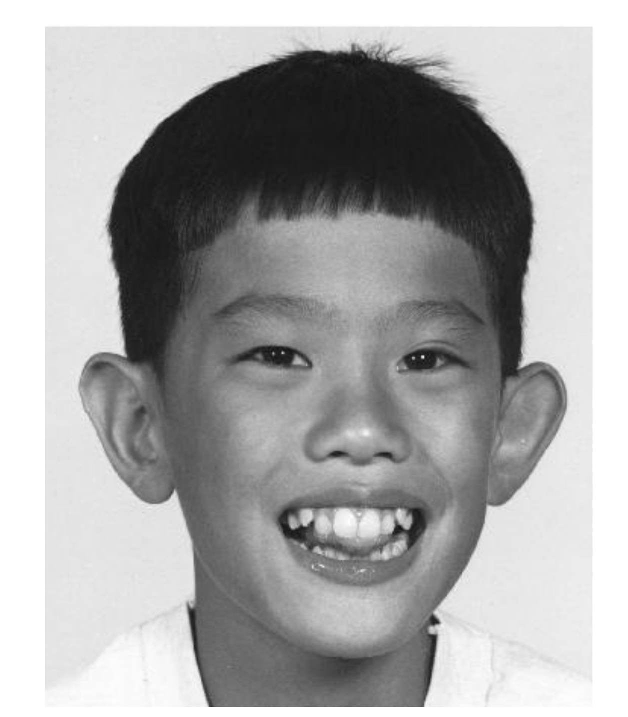
Tableaux cliniques divers, s'aggravant avec l'âge. *Enquête familiale +++*

Les mutations X fragile
(Mandel, 1991)

- Expansions instables d'une répétition de triplets CGG du gène FMR1   '*anticipation*'
- Prémutation (60 à 200 CGG)
- Mutation complète (230 à >1000 CGG et méthylation anormale: gène FMR1 inactivé)
  - RM modéré à sévère chez 100 % des hommes
  - RM léger à modéré chez 60 % des femmes
- Mosaïques diverses: RM léger chez les hommes

Le syndrome du retard mental avec X fra
Clinique: caractères physiques

- **Particularités faciales**, évolutives avec l'âge: visage allongé, front haut, lèvres épaisses, **grandes oreilles**
- **Macroencéphalie**
- Tissu conjonctif anormal: **hyperlaxité**, peau 'souple', plis palmaires et plantaires profonds
- **Macroorchidie**, après 8-10 ans
- Parfois grande taille, obésité, pilosité diminuée



Le syndrome du retard mental avec X fragile
Problèmes de comportement chez les filles

- 60 % déficit intellectuel léger (QI: 50 à 80)
- Difficultés d’attention, instabilité
- Fuite du regard, timidité, anxiété sociale

  familiarité et verbosité, parole rapide, ‘tangentielle’, persévérations
- Sautes d’humeur, dépression

Problèmes sociaux et / ou psychiatriques fréquents

Le syndrome de Willi Prader

- Del 15q11-q12, ch15 d’origine paternelle
- En période néonatale, hypotonie et difficultés d’alimentation (gavages)
- Hyperphagie à partir de 2 ans, obésité
- Caractère têtu et obsessionnel
- Intolérance aux frustrations, colères fréquentes, rituels

Le syndrome de Willi Prader

- QI 60 à 80
- Apprentissage lecture possible
- Grandes difficultés en calcul
- Mémoire auditive réduite
- Mémoire visuelle préservée

  bon repérage spatial, puzzles…



Le syndrome de Smith Magenis

- Retard moteur modéré: marche vers 2 ans
- Retard de langage trouble d'articulation
- Hyperactivité
- Colères intenses, auto- agressivité
- Troubles du sommeil ++++

cycle de la mélatonine anormal

microdel ch 17





Délétion 22q11 la plus fréquente 1/5000

- **Syndrome de Di George**
- Syndrome velo cardio facial, CATCH 22
- *Phénotypes très divers*++
- Cardiopathie, aplasie thymique, fente palatine ou *voix nasonnée*, hypocalcémie
- Dysmorphie discrète
- **RM fréquent et variable**
- **problèmes d'apprentissage constants**